

氯吡格雷与阿司匹林联合治疗 非 ST 段抬高急性冠脉综合征 35 例

宗文霞, 林 琳, 何 静

(湖北省中山医院心内科, 武汉 430033)

[摘要] 目的 观察氯吡格雷和阿司匹林联合治疗非 ST 段抬高急性冠脉综合征(NSTEACS)的近期疗效。方法 NSTEACS 患者 70 例, 随机分为两组, 对照组 35 例; 给予阿司匹林及低分子肝素治疗, 并根据病情给予硝酸酯类、 β -受体阻滞药、钙拮抗药、血管紧张肽转化酶抑制剂(ACEI)、他汀类调脂药等常规药物治疗; 治疗组 35 例; 在给予阿司匹林、低分子肝素及常规治疗的同时即刻口服氯吡格雷 300 mg, 随后每天 75 mg, 连续 14 d, 观察两组患者的临床疗效及不良反应。结果 治疗组有效率 85.7%, 对照组有效率 62.9%, 两组间差异有显著性($P < 0.05$); 两组治疗前后心绞痛发作次数减少, 心肌缺血时间缩短, 硝酸甘油消耗量减少($P < 0.05$), 且两组治疗后上述各项指标间差异均有显著性, 治疗组优于对照组($P < 0.05$); 两组治疗前后凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、血小板计数(PLT)相比差异无显著性。结论 NSTEACS 患者在应用阿司匹林常规治疗的基础上加用氯吡格雷近期疗效肯定, 能有效控制心绞痛发作, 安全性好。

[关键词] 氯吡格雷; 阿司匹林; 冠脉综合征, 急性, 非 ST 段抬高

[中图分类号] R973.2; R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2009)03-0325-02

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是冠状动脉内不稳定斑块破裂基础上血小板聚集、血栓形成而导致的心脏急性严重缺血综合征。根据心电图有无 ST 段持续性抬高将 ACS 分为非 ST 段抬高急性冠脉综合征(NSTEACS)及 ST 段抬高急性冠脉综合征(STEACS), NSTEACS 包括不稳定心绞痛(UA)和非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)。氯吡格雷是一种新型噻吩并吡啶类血小板二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗药, 可以有效抑制血小板聚集。2007 年 7 月~2008 年 1 月, 笔者观察氯吡格雷与阿司匹林联合抗血小板治疗 NSTEACS 近期临床疗效, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 我院心内科住院 NSTEACS 患者 70 例, 均符合 ACC/AHA 2002 年不稳定心绞痛或非 ST 段抬高心肌梗死的诊断标准^[1], 其中 UA 42 例, NSTEMI 28 例。70 例患者随机分为两组, 治疗组 35 例; UA 20 例, NSTEMI 15 例; 男 25 例, 女 10 例; 年龄 42~74 岁, 平均(56.7±13.2)岁; 并发糖尿病 12 例, 高脂血症 20 例; 对照组 35 例; UA 22 例, NSTEMI 13 例; 男 23 例, 女 12 例; 年龄 43~72 岁, 平均(55.8±11.7)岁; 并发糖尿病 11 例, 高脂血症 22 例。两组病例在疾病分型、性别、年龄、并发高脂血症及糖尿病等方面差异无显著性($P > 0.05$), 具有可比性。排除以下情况: 近 1 个月内有出血史; 活动性消化道出血; 严重肝肾功能损害; 血小板(PLT)计数 $< 100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 有抗凝、抗血小板禁忌者。

1.2 治疗方法 对照组给予阿司匹林 300 mg·d⁻¹, 服用 3 d 后改为 100 mg·d⁻¹; 低分子肝素 5 000 U, sc, bid, 共 7 d; 并根据病情给予硝酸酯类、 β -受体阻滞药、钙离子拮抗药、血管紧张肽转化酶抑制剂(ACEI)及他汀类等药物, 治疗 2 周。治疗组:

万特民生制药有限公司, 批准文号: 国药准字 J2004006) 负荷量 300 mg, 其后 75 mg·d⁻¹, 服用 2 周。两组患者心绞痛发作时给予硝酸甘油含服。

1.3 观察指标 观察两组心绞痛发作频率、持续时间、发作程度; 记录治疗前后及发作心绞痛时 12 导心电图; 记录硝酸甘油的用量、治疗开始当日及治疗后做 24 h 长程心电图记录 24 h 心肌缺血总时间; 监测活化部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、PLT 及心肌酶和肝肾功能, 观察出血情况及其他不良反应。

1.4 疗效判定标准 显效: 心绞痛症状消失或发作次数减少 80%, 硝酸甘油用量减少 80%, 静息心电图缺血改变恢复正常; 有效: 心绞痛发作次数、硝酸甘油的用量减少 50%~79%, 心电图 ST 段改善 $\geq 50\%$ 或主要导联 T 波转为直立; 无效: 心绞痛发作次数减少 $< 50\%$, 硝酸甘油的用量减少 $< 50\%$, 心电图改变达不到上述标准。

1.5 统计学方法 实验数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 计量资料治疗前后观察指标组内及组间比较采用 *t* 检验, 计数资料比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 两组近期疗效的比较 治疗 2 周后, 治疗组总有效率为 85.7%, 对照组总有效率为 62.9%, 治疗组明显优于对照组($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组近期疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	有效率/%
治疗组	35	17	13	5	85.7 ^{*1}
对照组	35	10	12	13	62.9

与对照组比较, ^{*1} $P < 0.05$

2.2 两组治疗后心绞痛次数、每天缺血时间、硝酸甘油用量比较 两组治疗前后心绞痛发作频率降低, Holter 记录 24 h 缺血时间缩短, 硝酸甘油的用量减少, 治疗组优于对照组, 差异有显

[收稿日期] 2008-08-21 **[修回日期]** 2008-10-21

[作者简介] 宗文霞(1967-), 女, 湖北武汉人, 副主任医师, 硕士, 从事心内科临床工作。电话: 027-63433090, E-mail: mayzong@163.com。在此基础上即刻给予氯吡格雷(商品名: 波立维, 法国赛诺菲安

著性 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组治疗前后心绞痛次数、每天缺血时间、硝酸甘油用量比较

组别与时间	$\bar{x} \pm s$		
	发作频率/ (次 · d ⁻¹)	每天缺血时间/ min	硝酸甘油/ (mg · d ⁻¹)
治疗组			
治疗前	6.8 ± 1.6	66 ± 14	7.3 ± 2.3
治疗后	1.3 ± 1.1 *1*2	12 ± 2 *1*2	1.2 ± 1.7 *1*2
对照组			
治疗前	6.6 ± 1.7	69 ± 16	7.1 ± 2.5
治疗后	3.2 ± 1.4 *3	31 ± 7 *1	3.6 ± 2.1 *3

与本组治疗前比较, *1 $P < 0.01$, *3 $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, *2 $P < 0.05$

2.3 不良反应 氯吡格雷耐受性良好, 治疗期间, 治疗组和对对照组各有 1 例轻度牙龈出血, 治疗组和对对照组分别有 2 例和 1 例静脉穿刺部位瘀斑, 未经特殊处理, 完成治疗, 两组均未见严重出血情况。两组治疗前后肝肾功能无改变, 监测 APTT、PT、PLT, 治疗前后差异无显著性; 两组治疗后 APTT、PT、PLT 比较差异无显著性 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 两组治疗前后实验室指标的比较

组别与时间	$\bar{x} \pm s$		
	PLT/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	PT/ s	APTT/ s
治疗组			
治疗前	12.1 ± 1.3	201 ± 35	37.1 ± 4.2
治疗后	11.5 ± 1.9 *1*2	211 ± 29 *1*2	38.4 ± 6.8 *1*2
对照组			
治疗前	13.5 ± 1.8	207 ± 31	36.5 ± 5.3
治疗后	12.8 ± 2.3 *1	216 ± 26 *1	37.9 ± 7.6 *1

与本组治疗前比较, *1 $P > 0.05$; 与对照组治疗后比较, *2 $P > 0.05$

3 讨论

急性冠脉综合症的病理特征是冠状动脉内粥样斑块不稳定、破裂局部血小板激活、聚集形成血栓, 导致血管完全或不完全闭塞, 可致供血区域的心肌缺血甚至坏死。NSTEMI 为非闭塞性的白色血栓^[2], 血小板活化在其形成过程中起核心作用, 积极抗血小板治疗可避免发生闭塞性血栓, 因此抗血小板药物在 NSTEMI 治疗中有着重要地位。

阿司匹林和氯吡格雷都有抗血小板聚集作用, 但两者的作用途径和疗效有所不同。阿司匹林为传统的抗血小板药物, 疗效肯定。阿司匹林通过不可逆抑制环氧酶的途径阻断花生四烯酸转化为血栓素 A₂ (TXA₂), 从而抑制血小板的黏附聚集而作为 ACS 的基础治疗广泛应用于临床, 但阿司匹林对其他激动药所致的心肌缺血没有影响, 抗血小板作用相对温和。氯吡格雷为一种 ADP 受体拮抗药, 能选择性抑制 ADP 与血小板膜受体结合, 防止 ADP 介导的糖蛋白 IIb/IIIa 受体活化和继发的纤维蛋白原与糖蛋白 IIb/IIIa 受体结合, 产生不可逆抑制血小板聚集。此外, 氯

吡格雷还能阻断 ADP 释放后引起的血小板活化扩增, 从而抑制其他激动药诱导的血小板聚集。氯吡格雷首剂 300 mg, 其抗血小板作用在 90 min 显现, 6 h 达稳态, 作用迅速。由于 TXA₂ 及 ADP 是血小板聚集反应中两个相互独立的重要环节, 同时抑制两个环节较抑制其中一个环节具有更好的抗血小板作用, 阿司匹林与氯吡格雷联合应用可同时阻断 TXA₂ 和 ADP 两条途径, 增加抗血小板效果, 抑制血小板活化聚集, 达到治疗目的, 减少 NSTEMI 患者心脏事件的发生。国外研究证明^[3]: NSTEMI 治疗中氯吡格雷与阿司匹林联用可双重抑制血小板黏附和聚集, 防止心脏事件发生, 改善心肌梗死患者的预后。CURE 研究奠定了氯吡格雷在 NSTEMI 患者中的治疗地位, CURE 研究证明: NSTEMI 患者在应用阿司匹林基础上加用氯吡格雷可减少心血管死亡及心肌梗死的发生率^[4]。2007 年 ACC/AHA 建议: 对于 NSTEMI 患者在应用阿司匹林的基础上即刻给予氯吡格雷 300 mg, 后 75 mg · d⁻¹, 至少应维持 12 个月^[5]。

本研究观察 2 周发现: 氯吡格雷和阿司匹林联用抗血小板治疗, 能显著改善 NSTEMI 患者心绞痛症状, 减少心绞痛发作次数, 减少硝酸甘油的用量, 缩短心肌缺血总时间, 优于单用阿司匹林抗血小板治疗。氯吡格雷与阿司匹林从不同机制发挥抗血小板作用, 有协同作用, 治疗 NSTEMI 短期疗效肯定, 对 APTT、PT、PLT 及肝肾功能无影响, 出血及其他不良反应少, 安全有效, 尤其适用于经济困难或暂时不愿行血运重建的 NSTEMI 患者。

[DOI] 10.3870/yydb.2009.03.020

[参考文献]

[1] BRAUNWALD E, AUTMAN E M, BEASLEY J W, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(7): 1366-1374.

[2] 霍勇, 刘兆平. 抗凝与抗血小板药物在急性冠脉综合征的应用 [J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(1): 19.

[3] KEITH A F, SHARIR R M, RON P, et al. Benefit and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome (CURE) trial [J]. *Circulation*, 2004, 110(10): 1202-1208.

[4] MEHTA S R, YUSUF S, PETERS R J, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study [J]. *Lancet*, 2001, 358(4): 537-533.

[5] JEFFREY L, CYNTHIA D, ELLIOTT M, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina / non-ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(7): 8-12.